

Да стигнем до сърцевината на въпроса:

Сърдечно-съдовите ползи
на metformin (Glucophage®)



MERCK



В много рандомизирани контролирани изпитвания и метаанализи се съобщават данни за СС събития при други антидиабетни средства, прилагани в комбинация със стандартно лечение (с и без metformin). Тези проучвания дават допълнителна яснота за влиянието на metformin върху СС събития, докато междувременно в САЩ се провежда специално проучване за оценка на сърдечно-съдовата безопасност (за повече информация вж. Раздел 5).

2.

Данни от ретроспективни анализи и проучвания на регистри за MACE

Metformin е свързан с нисък риск от обща смъртност и ССЗ.^{29,30}

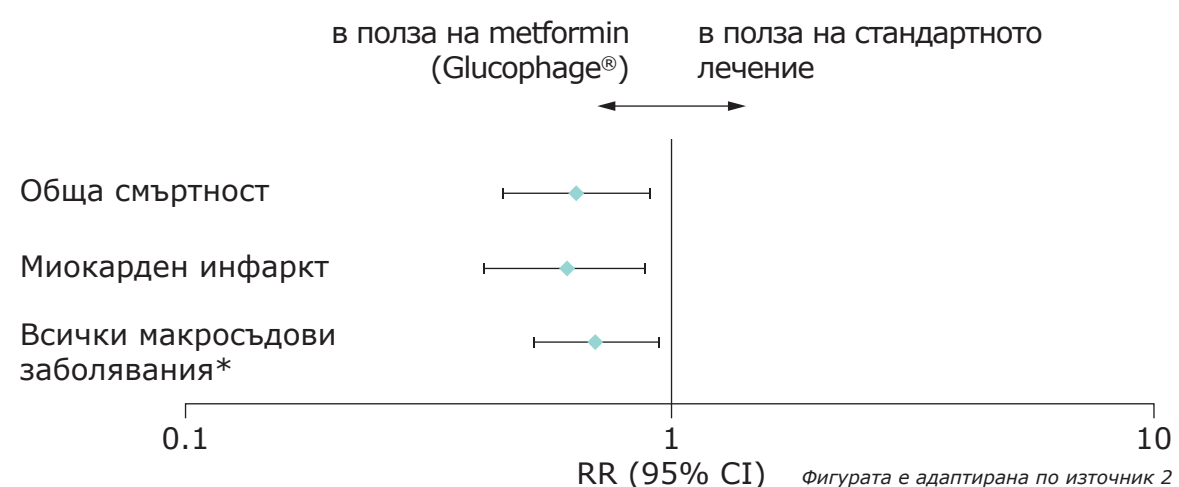
Информационен панел 1. Сърдечно-съдови ползи от лечението с metformin (Glucophage®) по данни от проучването UKPDS²

Цели: Да се оценят предимствата и недостатъците на интензивния гликемичен контрол по време на лечение с metformin при пациенти със ЗДТ2 и наднормено тегло.

Методология: 753 новодиагностицирани със ЗДТ2 пациенти (чиито контрол е бил основно с диета) са рандомизирани за лечение с metformin (n=342) или стандартно лечение (n=411); останалите пациенти са рандомизирани за лечение с други антидиабетни средства. СС събития (МИ, инсулт, периферно съдово заболяване и микросъдови усложнения) са проследявани средно 10,7 години.

Основни резултати от проучването: В групата на лечение с metformin е наблюдаван значително по-нисък риск от обща смъртност (p=0,011), МИ (p=0,010) и комбинирана крайна точка, включваща всички макросъдови заболявания (МИ, внезапна смърт, стенокардия, инсулт и периферно съдово заболяване; p=0,020;) в сравнение с пациенти, рандомизирани за прием на стандартно лечение.

Лечението с metformin е свързано с понижаване на СС риск в сравнение със стандартното лечение²

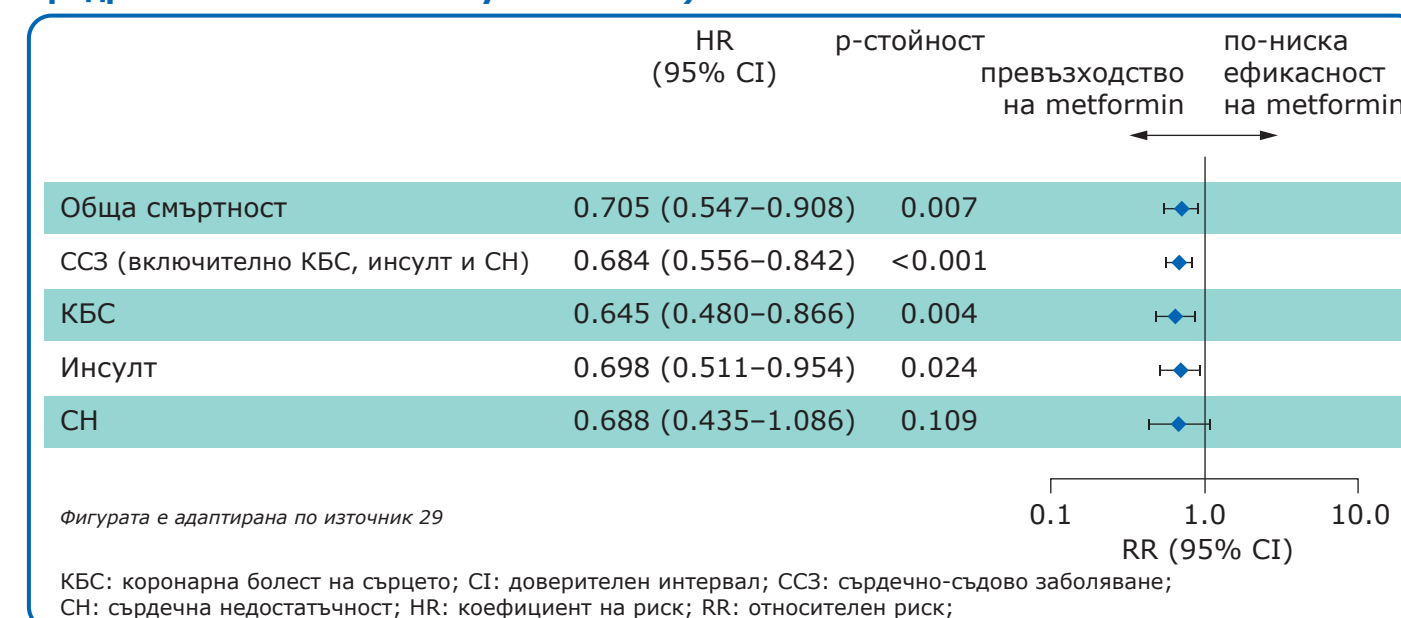


*миокарден инфаркт, внезапна сърдечна смърт, стенокардия, инсулт и периферно съдово заболяване. Не е наблюдавано значително понижаване на риска от инсулт или периферно съдово заболяване при отделна оценка на всяко от тези заболявания.

Ретроспективно кохортно проучване в Китай сравнява ефекта от терапията при: 3 400 пациенти с ЗДТ2, лекувани с метформин и промяна в начина на живот, и 3 400 пациенти, лекувани само с промяна в начина на живот.²⁹

Прилагането на metformin е свързано с понижаване с 29,5–35,5% на риска от обща смъртност (p=0,007), ССЗ (p<0,001), коронарна болест на сърцето (p=0,004) и инсулт (p=0,024) (Фигура 1).²⁹

Фигура 1: Коефициенти за риск (HR) от обща смъртност и СС събития при лечение с metformin в комбинация с промяна в начина на живот, спрямо само промяна в начина на живот (кохорта от пациенти със сходни показатели за предразположение към СС усложнения)²⁹



СС ползи от терапия с metformin, наблюдавани в изпитвания за оценка на сърдечно-съдовата безопасност на DPP-4 инхибитори, SGLT-2 инхибитори и други медикаменти

Установено е, че лечението с metformin оказва положителен ефект върху MACE събития при пациенти на лечение с DPP-4 или SGLT-2 инхибитори.^{13,32}

Данни от проучването SAVOR-TIMI 53 при 12 156 пациенти със ЗДТ2 и висок СС риск, което изследва ефекта на DPP-4 инхибитора saxagliptin върху СС събития, показват, че **лечението с metformin е свързано с понижаване на риска от обща и СС смъртност** (HR 0,75 [95% CI 0,59–0,95] и HR 0,68 [95% CI 0,51–0,91] в сравнение с пациенти, които не са лекувани с metformin по време на изпитването.²⁰

Мета-анализ прави оценка на СС резултати при пациенти, рандомизирани за лечение с три различни DPP-4 инхибитора или плацебо, като допълнение към вече започнатата антидиабетна терапия, включително данните от SAVOR-TIMI по-горе. **При пациентите на лечение с metformin се наблюдава тенденция към подобряване на СС резултати, а при нелекуваните с metformin се наблюдава тенденция към неблагоприятни ефекти.** Разликата между лекуваните и нелекуваните с metformin е статистически значима ($p=0,036$).¹³ Проведено е ретроспективно, кохортно проучване, целящо да установи честотата на СС инциденти за период от 1 година, при пациенти на инициращо лечение с DPP-4 инхибитор или друг медикамент и наличие или липса на метформин, като съпътстваща терапия.³² Общата смъртност и комбинираната крайна точка (обща смъртност,



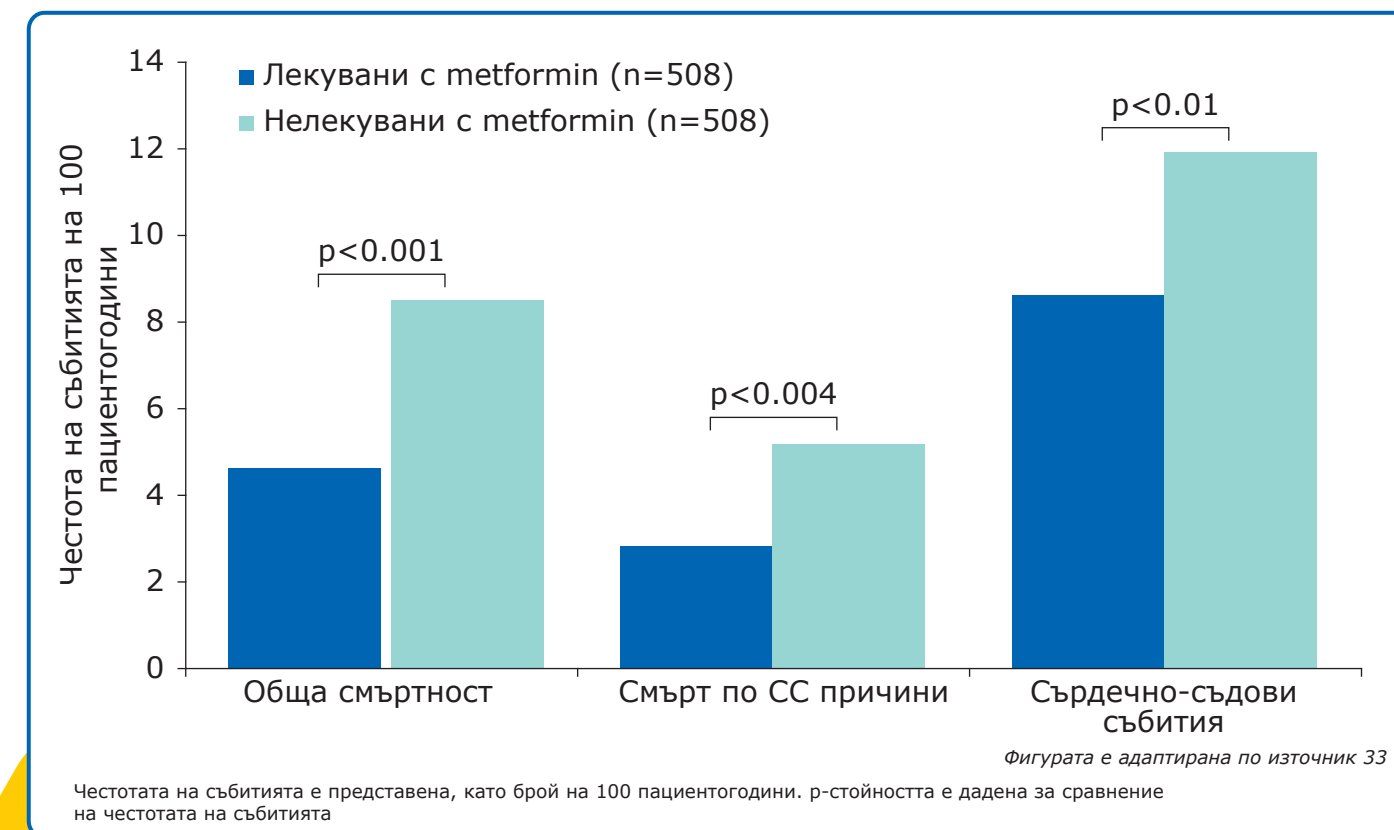
нефатален МИ и инсулт) са по-благоприятни, когато DPP-4 инхибиторите се прилагат с metformin отколкото без metformin.³² Наскоро извършен анализ на данни от рандомизирано, контролирано проучване **CANVAS (Програма за проучвания за сърдечно-съдова оценка на canagliflozin)** изследва ефекта на SGLT-2 инхибитора canagliflozin в сравнение с плацебо по отношение на СС събития при пациенти със ЗДТ2 и висок СС риск, стратифицирани според лечение с metformin на изходно ниво.²¹ Като цяло **при пациентите на лечение с metformin се наблюдава тенденция към по-ниска честота на възникване на комбинираната крайна точка, включваща MACE в периода на 6,5-годишно наблюдение в сравнение с пациентите, нелекувани с metformin, независимо дали са приемали лечение с canagliflozin, или плацебо.**²¹ Рискът от инсулт и хоспитализация, поради сърдечна недостатъчност е значително по-висок при пациенти, нелекувани с metformin, отколкото при лекуваните с metformin (p -хетерогенност съответно от 0,002 и 0,005). И обратно - ефектът на canagliflozin върху първичната крайна точка (СС смърт, нефатален МИ или нефатален инсулт) е сходен независимо от наличието или отсъствието на съпътстваща терапия с metformin.

Метформин като съпътстващо лечение демонстрира СС ползи в проучвания с недиабетни терапии.

Извършен е допълнителен анализ на проучване при пациенти със ЗДТ2 и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), които участват в изпитването TREAT за оценка на СС резултати при пациенти на лечение с еритропоетиновия аналог darbepoetin alfa в сравнение с плацебо. Тези данни показват, че **съпътстващото лечение с metformin е свързано с понижаване на риска от обща смъртност, СС смърт и ССЗ** (хоспитализация поради сърдечна недостатъчност [CH], МИ, инсулт, миокардна исхемия или смърт) (HR 0,49 [95% CI 0,32–0,74]) (**Фигура 3**).³³

Съпътстващата употреба на metformin е свързана с по-нисък риск от СС събития при пациенти на лечение с DPP-4 инхибитори^{13,32} и SGLT-2 инхибитори.²¹

Фигура 3: Честота на обща смъртност, смъртност по сърдечно-съдови причини и сърдечно-съдови събития при пациенти, лекувани с metformin, в сравнение с пациенти, нелекувани с metformin (коhorta от пациенти със сходни показатели за предразположение към СС усложнения)³³



Проучване за оценка на сърдечно-съдовата безопасност показва, че съпътстващото лечение с metformin намалява СС риск.³³

МИ (Миокарден инфаркт)

В дойно-сляпо проучване при 36 пациенти с преддиабет и СН **лечението с metformin (Glucophage®) има ефект по отношение на кислородната консумация на миокарда и повишаване на индекса на сегментната кинетика (WMI), съответстващ на подобрене на миокардната функция с 20% в сравнение с плацебо.**⁶

Остър коронарен синдром (ОКС) и КАБ

Според анализ на данните при пациенти със сходни показатели за предразположение към СС усложнения, **при пациенти със ЗДТ2 и ОКС на лечение с metformin е наблюдавана по-ниска обща смъртност в сравнение с пациентите, които не са приемали metformin (HR 0,50 [95% CI 0,26–0,95]).**⁸

Проведено е рандомизирано контролирано проучване с цел да се установи дали терапия с metformin може да даде обратен ход на развитието на левокамерна хипертрофия (ЛКХ) при пациенти с КАБ и дисгликемия, установена въз основа на инсулинова резистентност (IR) и/или преддиабет (гликиран хемоглобин [HbA1C] $\geq 5,7\%$ [39 mmol/mol] и $< 6,5\%$ [48 mmol/mol]).⁹ В сравнение с плацебо, лечението с metformin е свързано със значително понижаване на индекса на левокамерната маса (LVMI; $p=0,033$), който е сурогатен маркер за СС събития.⁹



В многоцентрово проспективно проучване се оценява ефекта от лечението с metformin върху функцията на коронарния ендотел и MACE при пациенти с преддиабет, стабилна стенокардия и необструктивна коронарна болест.¹⁰ **При пациентите без лечение с metformin е наблюдавана повишена ендотелна дисфункция и по-висока честота на MACE (сърдечна смърт, МИ и СН) при 6-, 12- и 24-месечно проследяване, в сравнение с лекуваните с metformin ($p < 0,05$ за всички).**¹⁰

Атеросклероза

Също така се предполага, че metformin оказва ефект върху атеросклеротичните маркери. Данни за 2029 пациенти от Програма за превенция на диабет (DPP) и проучването за проследяване на резултатите (DPPOS) показват, че **лечението с metformin (Glucophage®) (14-годишно проследяване) е свързано с понижаване на наличието ($p=0,02$) и степента на калцификация на коронарните артерии ($p=0,04$) при мъже, но не и при жени, които са били в преддиабетно състояние при рандомизацията** (плазмена глюкоза на гладно [FPG] 95–125 mg/dl [5,3–6,9 mmol/l] и 2-часова плазмена глюкоза [PG] 140–199 mg/dl [7,8–11,0 mmol/l]).¹¹

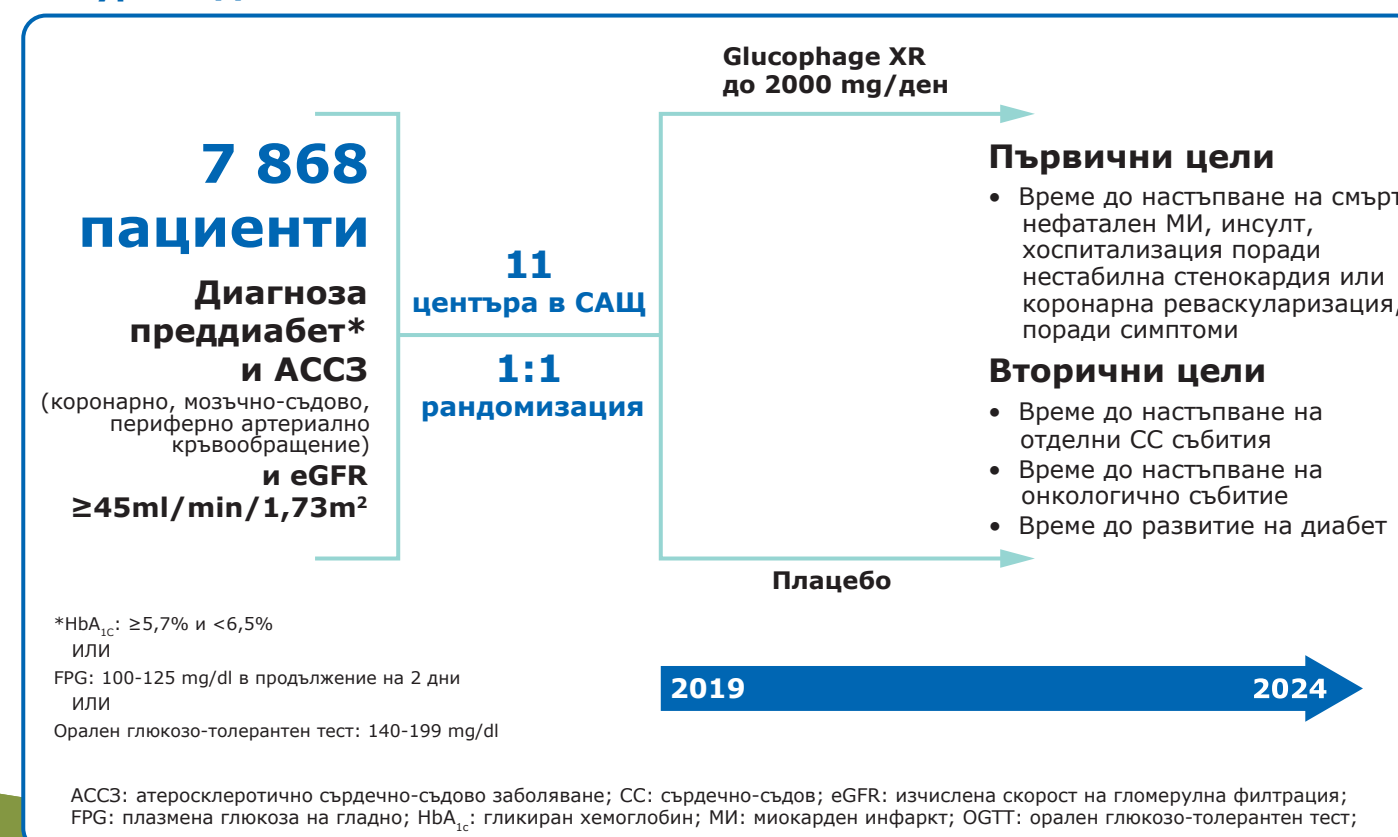
5.

Текущи нови проучвания

Текущото изпитване VA-IMPACT за оценка на сърдечно-съдовата безопасност изследва ефекта на лечението с metformin (Glucophage®) върху MACE при пациенти с преддиабет.¹² Планира се в изпитването да участват 7868 пациенти с преддиабет съгласно определението на Американската диабетна асоциация (ADA), които да бъдат рандомизирани за лечение с Glucophage XR или плацебо с продължителност до 5 години (Фигура 5).

Изследваните показатели включват: време до настъпване на смърт, нефатален МИ, инсулт, хоспитализация поради нестабилна стенокардия или коронарна реваскуларизация по повод на симптоми. Очаква се изпитването да завърши през 2024 г. Освен това са планирани два анализа с пряко сравнение (SMARTTEST³⁵ и MACES³⁶) на ефекта на metformin с този на DPP-4/SGLT-2 инхибитори.

Фигура 5. Дизайн на изпитването VA-IMPACT



7.

Възможни механизми на СС протективното действие на metformin

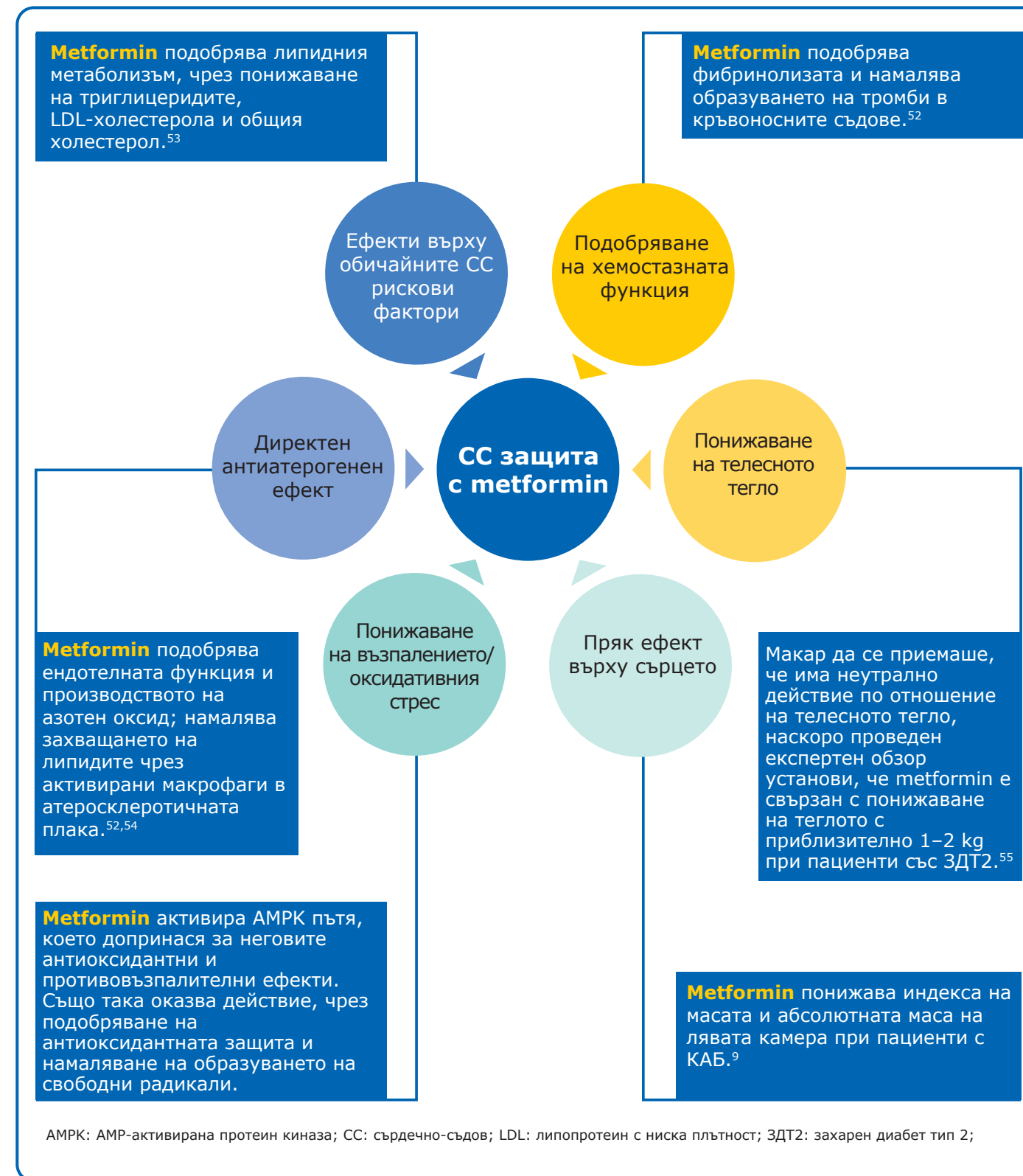
Няколко са механизмите на действие, за които се предполага, че допринасят за подобряване на СС резултати при лечение с metformin на пациенти със ЗДТ2. **Счита се, че влиянието оказват няколко ефекта, освен свързаните с подобрението на гликемичния контрол, в т.ч. - понижаване на теллото, подобряване на хемостазната функция, понижаване на възпалението и оксидативния стрес, и инхибиране на основните етапи в процеса на развитие на атеросклерозата (Фигура 7).** Наскоро беше направен преглед на тези механизми.⁵²

Metformin влияе на липидния метаболизъм в червата и черния дроб, което допринася за кардиопротективния му ефект. В червата metformin оказва действие, чрез понижаване синтеза на липопротеини, намаляване на ендогенното производство на глюкоза по нервен механизъм и повишаване производството на глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1).

В черния дроб metformin оказва въздействие, чрез понижаване на триглицеридите, LDL-холестерола и общия холестерол. Също така е установено, че metformin има антиоксидантни и противовъзпалителни свойства.⁵³ Metformin оказва и антиатерогенен ефект, чрез инхибиране на NF-κB и подобряване производството на азотен оксид, както и на ендотелната функция.⁵⁴



Фигура 7: Възможен механизъм на СС протективно действие на metformin



8.

Обобщение

Metformin оказва благоприятен ефект върху СС събития, който е доказан за първи път в ключовото проучване UKPDS

Този кардиопротективен ефект на metformin е ясно потвърден в още няколко наскоро проведени проучвания, които изследват кардиопротективния ефект и на други антидиабетни средства при пациенти с едновременен прием на metformin.

Абревиатури

- CI** доверителен интервал
IR инсулинова резистентност
HR коефициент на риск
LDL липопротеин с ниска плътност
ЗДТ2 захарен диабет тип 2
ЗСН застойна сърдечна недостатъчност
КАБ коронарна артериална болест
ЛКХ левокамерна хипертрофия
МИ миокарден инфаркт
ОКС остър коронарен синдром
СН сърдечна недостатъчност
СС сърдечно-съдов
ССЗ сърдечно-съдово заболяване
ХБЗ хронично бъбречно заболяване



Източници

Източници

- International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. 2016 June 2019]; Available from: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/cardiovascular-disease/cvd-report/9-diabetes-and-cardiovascular-disease-executivesummary.html>.
- UKPDS Research Group Lancet, 1998;352:854-865.
- Cheng, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014;23:e99-105.
- Zhao, et al. Med Sci Monit, 2019;25:2186-2194.
- Eurich, et al. Circ Heart Fail, 2013;6:395-402.
- Larsen, et al. European Journal of Heart Failure, 2019;21 (Suppl. S1):327.
- Chen, et al. Int J Clin Exp Med, 2018;11:8865-8872.
- Jong, et al. Int J Cardiol, 2019;291:152-157.
- Mohan, et al. Eur Heart J, 2019;40:3409-3417.
- Sardu, et al. Diabetes Care, 2019;42:1946-1955.
- Goldberg, et al. Circulation, 2017;136:52-64.
- ClinicalTrials.gov. Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes (VA-IMPACT). 2019 [February 2020]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915198>.
- Crowley, et al. Diabetes Care, 2017;40:1787-1789.
- Morgan, et al. Diabetes Obes Metab, 2014;16:957-962.
- Roumie, et al. Ann Intern Med, 2012;157:601-610.
- Tzoulaki, et al. BMJ, 2009;339:b4731.
- Hong, et al. Diabetes Care, 2013;36:1304-1311.
- Roumie, et al. JAMA, 2019;1-11.
- Rosenstock, et al. JAMA, 2019;321:69-79.
- Bergmark, et al. Circulation, 2019;140:1004-1014.
- Neuen, et al. 2019; Abstract presented at AACE 2019.
- Davies, et al. Diabetes Care, 2018;41:2669-2701.
- Cosentino, et al. Eur Heart J, 2019.
- Arnett, et al. J Am Coll Cardiol, 2019;74:1376-1414.
- ADA. Diabetes Care, 2020;43:S98-S110.
- Buse, et al. Diabetes Care, 2020;43:487-493.
- Holman, et al. N Engl J Med, 2008;359:1577-1589.
- FDA. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008 August 2019]; Available from: <https://www.fda.gov/media/71297/download>.
- Fung, et al. Cardiovasc Diabetol, 2015;14:137.
- Roussel, et al. Arch Intern Med, 2010;170:1892-1899.
- Ritsinger, et al. 2019; Abstract presented at AHA 2019.
- Crowley, et al. Diabetes Obes Metab, 2018.
- Charytan, et al. Diabetes Obes Metab, 2019;21:1199-1208.
- Bell, et al. Diabetes Obes Metab, 2019;21:1277-1290.
- ClinicalTrials.gov. SGLT2 Inhibitor or Metformin as Standard Treatment of Early Stage Type 2 Diabetes (SMARTTEST). 2020 [February 2020]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03982381>.
- ClinicalTrials.gov. Metformin And Cardiovascular Effectiveness vs SGLT2 (MACES). 2020 [February 2020]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03627039>.
- UKPDS Research Group Lancet, 1998;352:837-853.
- Bethel, et al. Diabetes Obes Metab, 2015;17:395-402.
- Green, et al. N Engl J Med, 2015;373:232-242.
- Marso, et al. N Engl J Med, 2016;375:1834-1844.
- Scirica, et al. N Engl J Med, 2013;369:1317-1326.
- Gerstein, et al. Lancet, 2019;394:121-130.
- Hernandez, et al. Lancet, 2018;392:1519-1529.
- Holman, et al. N Engl J Med, 2017;377:1228-1239.
- White, et al. N Engl J Med, 2013;369:1327-1335.
- Zinman, et al. N Engl J Med, 2015;373:2117-2128.
- Pfeffer, et al. N Engl J Med, 2015;373:2247-2257.
- Rosenstock, et al. JAMA, 2019;321:69-79.
- Neal, et al. N Engl J Med, 2017;377:644-657.
- Holman, et al. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017;5:877-886.
- Wiviott, et al. N Engl J Med, 2019;380:347-357.
- Zilov, et al. Diabetes Metab Res Rev, 2019;35:e3173.
- van Stee, et al. Cardiovasc Diabetol, 2018;17:94.
- Teodoro, et al. Front Physiol, 2018;9:1857.
- Hurren, et al. Expert Opin Pharmacother, 2018;19:1087-1095.

